

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Colangite Biliar Primária: Tratamento Clássico e Novas Perspetivas

Ana Carolina Freitas Henriques

JANEIRO2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Colangite Biliar Primária: Tratamento Clássico e Novas Perspetivas

Ana Carolina Freitas Henriques

Orientado por:

Professora Doutora Helena Cortez-Pinto

JANEIRO2018

RESUMO:

Colangite Biliar Primária (CBP) é uma doença hepática colestática progressiva, autoimune, crónica, que afeta maioritariamente o sexo feminino. Classicamente, o diagnóstico é realizado através da presença de autoanticorpos AMA séricos, elevação da fosfatase alcalina e evidência histológica de destruição progressiva não supurativa dos colangiócitos dos pequenos ductos biliares interlobulares. A patogénese da CBP é complexa e resulta da interação entre fatores de risco genéticos, ambientais e imunológicos. Com a inflamação contínua ocorre destruição dos colangiócitos, retenção dos ácidos biliares e colestase progressiva, culminando em fibrose e mais tarde, cirrose. O primeiro fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) foi o Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) há 20 anos. Este tratamento reduz a progressão da doença, contudo, cerca de 30% a 40% dos doentes tem uma resposta sub-ótima ou é intolerante. Em 2016, o Ácido Obeticólico foi aprovado como tratamento de 2º linha para os doentes intolerantes ou que não respondem adequadamente ao AUDC. Nos dias correntes, o transplante hepático é a única terapêutica efetiva e curativa para os doentes com doença hepática terminal. Este artigo de revisão irá basear-se nos tratamentos aprovados atualmente e nas novas perspetivas terapêuticas para a CBP.

ABSTRACT:

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune chronic cholestatic liver disease, which affects mostly women. Classically, the diagnosis is made with detection of serum AMA antibodies, elevation of alkaline phosphatase and histologic evidence of progressive destruction and non-suppurative inflammation of the cholangiocytes from the small intrahepatic bile ducts. The pathogenesis of this disease is very complex and results from the combination of genetic, environmental and immunologic risk factors. With the continuous inflammation occurs destruction of the cholangiocytes, bile acids retention and progressive cholestasis, leading to fibrosis and soon or later, cirrhosis. The first drug approved by Food and Drugs Administration (FDA) was Ursodeoxycholic Acid (UDCA) two decades ago. This agent slows down disease progression, however approximately 30% to 40% of all patients have an inadequate response or are intolerant. In 2016, obeticholic acid was approved as second line therapy for the treatment of PBC for patients who had a suboptimal response or intolerance to UDCA. In our days, liver transplant is the only effective and curative therapy for end-stage liver disease. This review article will focus on licensed therapies and new perspective off-label therapies for PBC.

PALAVRAS-CHAVE: Colangite Biliar Primária; Cholestasis; Treatment; Liver; Guidelines.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE:

Abreviaturas	5
1. Introdução	6
2. Patogénese da CBP	8
3. Tratamento da CBP	10
3.1 Tratamentos aprovados	10
3.1.1. Ácido Ursodesoxicólico	10
3.1.2. Ácido Obeticólico	12
3.1.3. Transplante Hepático	14
3.2. Tratamentos em estudo	15
3.2.1. Fibratos	15
3.2.2. Budenosida	16
3.2.3. Biológicos e Futuras direções	17
4. Considerações finais	18
5. Agradecimentos	19
6. Bibliografia	19

ABREVIATURAS:

- *AE2 – Anion Exchanger 2*
- *AL – Ácido Lipoíco*
- *ALT – Alanina Aminotransferase*
- *AMA – Anticorpos Anti-mitocondriais*
- *ANA – Anticorpos Anti-Nucleares*
- *AOC – Ácido Obeticólico*
- *AST – Aspartato Aminotransferase*
- *AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases*
- *AUDC – Ácido Ursodesoxicólico*
- *CBP – Colangite Biliar Primária*
- *CDP – Complexo Piruvato Desidrogenase*
- *CEP – Células do Epitélio Biliar*
- *DNA - Deoxyribonucleic acid*
- *E2 - Dihidrolipoamida Acetiltransferase*
- *E2-CDP – Complexo Piruvato Desidrogenase com Dihidrolipoamida Acetiltransferase*
- *E3BP – Proteína de Ligação da Enzima 3*
- *EASL – European Association for the Study of the Liver*
- *FA – Fosfatase Alcalina*
- *FDA – U. S. Food and Drug Administration*
- *FXR – Farnesoid-X-Receptor*
- *GGT – Gamaglutamil Transpeptidase*
- *HDL – High Density Lipoprotein*
- *IFN γ – Interferão Gama*
- *IL – Interleucina*
- *ITU – Infecções do Tracto Urinário*
- *LDL – Low Density Lipoprotein*
- *MELD – Model for End-Stage Liver Disease*
- *MHC – Major Histocompatibility Complex*
- *NK – Natural Killer*
- *PPARs – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*
- *TNF α – Tumor Necrosis Factor Alpha*

1. INTRODUÇÃO:

A CBP foi inicialmente descrita no ano de 1851 por *Adisson* e *Gull* e em 1876 por *Hanot*. Cem anos depois, foi primariamente denominada de “Cirrose Biliar Primária” por *Ahrens et al.* visto que a maioria dos doentes apresentavam-se, aquando o diagnóstico, com doença hepática avançada. Em 1959, *Dame Sheila Sherlock* opôs-se ao termo utilizado porque a maior parte dos seus doentes no momento do diagnóstico não se encontravam no estadio cirrótico, a sobrevida geral era de 5 anos e meio e alguns doentes apresentavam-se assintomáticos e sobreviviam mais do que 10 anos. Posto isto, verificou-se que o nome atribuído não refletia precisamente a história natural da doença que a maioria dos doentes apresentava e foi somente em Novembro de 2014 que o nome “CBP” foi aprovado pela *EASL Governing Board* e posteriormente, em 2015 pela *AASLD Governing Board* e pela *American Gastroenterological Association*.¹

A CBP é uma doença hepática colestática crónica, autoimune. É representada por uma tríade, nomeadamente, colestase crónica, presença de AMA ou ANA circulantes e evidência histológica de destruição progressiva não supurativa dos colangiócitos dos pequenos ductos biliares interlobulares detetada na biópsia hepática. Possui uma evolução lenta e progressiva culminando em doença hepática terminal e complicações associadas influenciando significativamente o *outcome* dos doentes.

Trata-se de uma patologia rara com variação geográfica significativa. Tem maior prevalência no Norte da Europa e América do Norte. Estima-se que a prevalência mundial seja entre 67 a 940 casos por um milhão de habitantes e a incidência entre 0,7 a 49 por um milhão de habitantes por ano.² Afeta maioritariamente o sexo feminino (1 homem para cada 10 mulheres), com maior preponderância na faixa etária entre os 40 e os 60 anos. A razão pela qual existe uma grande discrepância entre os sexos ainda não é totalmente compreendida, no entanto, observou-se que é mais comum a presença de monossomia do cromossoma X nas mulheres com CBP. Concomitantemente, foram detetados genes relacionados com imunodeficiências ligadas ao cromossoma X que podem originar granulomas e elevados níveis de IgM, ambos presentes frequentemente na CBP.³

No que consta à etiologia, até à data, ainda permanece pouco esclarecida. Crê-se que um conjunto de fatores nomeadamente ambientais, genéticos e imunológicos são predisponentes para esta doença. Fatores de risco como exposição ao fumo do tabaco, uso de terapêutica hormonal de substituição, exposição a xenobióticos e infeções específicas como por exemplo ITUs de repetição por *Escherichia Coli* foram estudados e poderão desempenhar um papel chave na etiopatogénese da CBP.⁴ Além destes, existe um risco

familiar considerável, visto que parentes em 1º grau têm uma probabilidade 570 a 1000 vezes superior de desenvolver CBP.⁵

Compreender a patogénese da CBP é muito importante. Deste modo, ocorre uma perda da tolerância imunitária celular e adaptativa originando uma destruição imuno-mediada das células do epitélio biliar resultando em ductopénia e colestase. A inflamação crónica persiste provocando fibrose e se não tratada, cirrose.⁶

Geralmente, no momento do diagnóstico a maior parte dos indivíduos (61%, n=469) são assintomáticos de acordo com um estudo de coorte efetuado numa amostra de 770 doentes.⁷ Quando sintomáticos, de acordo com outro estudo de coorte realizado numa amostra de 84 doentes, os sintomas mais comumente observados são a fadiga e o prurido.⁸ Quando presentes indicam pior prognóstico. Para além destes, podem apresentar manifestações extra-hepáticas devido à frequente associação da CBP com outras doenças autoimunes. A prevalência de doenças autoimunes associadas à CBP varia entre 2% a 20%, sendo a síndrome de *Sjögren* e a síndrome de *Raynaud* as mais frequentes.³

Segundo a *EASL*, o diagnóstico nos adultos é feito com base em três critérios: 1) presença de AMA com um título > 1:40; 2) evidência bioquímica de colestase através do aumento da FA 1,5 vezes ao limite superior do valor normal durante mais de 24 semanas; e 3) achados histológicos compatíveis com CBP através da biópsia hepática. No entanto, como a presença de AMA é altamente sensível e específica, 95% e 98% respetivamente, a biópsia raramente é necessária e utilizam-se os dois primeiros critérios mencionados, após ter-se excluído outras possíveis causas de colestase. Contudo, 10% dos doentes com CBP são AMA negativos, por isso, na presença de colestase podemos pesquisar ANA específicos através de imunofluorescência ou *ELISA* para antígenos nucleares gp210 e Sp100.⁹

Diagnosticar numa fase precoce tem extrema importância, pois o tratamento médico com AUDC pode lentificar a progressão da doença e prolongar a sobrevida isenta de transplante hepático. No entanto, como significativa percentagem de doentes não responde ao AUDC, a busca por alternativas terapêuticas intensificou-se.

Em suma, este trabalho tem como objetivo a revisão da literatura existente sobre os tratamentos aceites atualmente e novas perspetivas para o futuro da CBP.

2. PATOGÉNESE DA CBP:

É importante compreender a patogénese da CBP a fim de encontrar os mecanismos responsáveis pelo seu surgimento, com a finalidade de descobrir o tratamento mais eficaz e direcionado para os possíveis alvos terapêuticos. Assim, teremos ao dispor inúmeros tratamentos que visão aumentar não só a qualidade de vida dos doentes como também evitar as complicações inerentes à doença hepática avançada.

A exata patogénese da CBP permanece por explicar. No entanto, existe evidência que os mecanismos responsáveis resultam da combinação entre *triggers* provenientes do exterior com predisposição genética existente. Deste modo, ocorre perda da tolerância imunitária e posteriormente, destruição imunomediada dos colangiócitos dos pequenos ductos biliares contribuindo para um processo contínuo de colestase crónica e fibrose hepática, culminando em cirrose.¹⁰ Ainda pouco se sabe sobre a indução e modulação da CBP, contudo, crê-se que linfócitos T reguladores e células T CD8 autorreativas possam ter um papel importante. Estas foram detetadas em modelos ratinhos com CBP que possuíam fatores de risco genéticos e ambientais iguais aos da doença nos humanos.¹¹

Esta patologia é considerada autoimune devido, em grande parte, à presença de autoanticorpos denominados AMA que possuem como alvos antígenos presentes na membrana mitocondrial interna das células nucleares. Estes consistem na E2 e na E3BP, componentes do CDP que, por sua vez, pertence à família dos complexos 2-cetoácido desidrogenases. Pensa-se que o autoantígeno *major* de todo o processo autoimune seja o complexo E2-CDP, pois em 90% dos doentes com CBP, verifica-se a existência de reatividade contra este antígeno. A ação dos AMA passa por inibir a E2 e a E3BP. Estas partilham um componente estrutural que consiste na subunidade de ligação do cofactor do AL que detém um papel fundamental na função enzimática.¹²

Após a perda de tolerância imunitária, ocorre apoptose dos colangiócitos formando corpos apoptóticos. Ao contrário das restantes células do corpo humano, as CEB quando sofrem apoptose o complexo E2-CDP não é destruído e mantém-se imunologicamente ativo, contribuindo para a progressão da resposta imunitária. Assim, o E2-CDP biliar é exposto às células dendríticas e apresentado aos linfócitos T levando à produção de AMA. A produção de autoanticorpos é acompanhada de um aumento de linfócitos T CD4+ e T CD8+ autorreativas específicas para os colangiócitos. Estes linfócitos T ativados produzem citocinas incluindo *IFN γ* (promove a atividade das células citotóxicas), *TNF α* (induz a apoptose ou senescência dos colangiócitos através de interações Fas-Fas, perforinas e produção de granzima B) e IL-1 (promove ativação dos linfócitos B e produção de

anticorpos). Com a progressão da doença, o infiltrado inflamatório altera e existe um predomínio de linfócitos T *helpers* 17, no entanto, o seu papel ainda não é claro.⁹

Verificou-se que nos colangiócitos de doentes com CBP existe uma maior fragmentação do *DNA* que poderá refletir uma maior ocorrência de apoptose. Como o ritmo de apoptose e necrose é maior que o ritmo de proliferação dos restantes colangiócitos, causa um desequilíbrio e condiciona a evolução para ductopénia e fibrose. Devido à progressiva lesão do epitélio biliar ocorre retenção de sais biliares e sucessivamente um agravamento da colestase e, nestas condições, estes possuem efeitos citotóxicos tais como: lesão das membranas celulares, das mitocôndrias e ainda, indução da apoptose.¹³

Foi comprovado que os colangiócitos não são apenas o alvo como também participam na perpetuação da resposta inflamatória. Deste modo, em resposta à inflamação secretam citocinas e quimiocinas (TNF- α , IL-1, INF- γ) que recrutam e ativam células do sistema imunitário, tais como, linfócitos T, macrófagos e células *NK*. Para além destes, expressam e secretam simultaneamente IL-8, IL-6 e *MCP-1* dirigidos aos neutrófilos, monócitos e células T.

Contudo, apesar da importância dos AMA na história da CBP, o atual papel destes na patogénese é limitado. Estes são simultaneamente detetados em doentes com outras doenças autoimunes e não autoimunes do foro hepático sem lesão hepática aparente, indicando que apenas a perda da tolerância ao E2-CDP não é suficiente para desencadear o processo de colangite auto-imune.¹¹ Outro argumento contra a hipótese de citotoxicidade direta provocada pelos AMA é a presença dos mesmos na maioria dos doentes, após realizarem transplante hepático, sem recorrência imediata da doença.

Para além dos AMA, foram identificados outros anticorpos denominados ANA. Estes são comuns em várias doenças autoimunes, no entanto, através de técnicas de imunofluorescência, foi detetado um padrão de reatividade específico para CBP dirigidos aos antígenos nucleares gp210 e gp100. Os ANA específicos estão presentes em cerca de 50% dos doentes com CBP e estão associados a pior prognóstico. Tal como os AMA, o seu papel na patogénese da doença continua incerto.⁴

3. TRATAMENTO:

O cerne do tratamento da CBP é reverter a lesão induzida pela inflamação dos pequenos ductos biliares interlobulares. Só assim, será possível melhorar a sintomatologia característica desta doença, lentificar a sua progressão alterando o seu curso natural, melhorar a bioquímica hepática e ainda prevenir as consequências a longo prazo induzidas pela colestase, particularmente fadiga, prurido, osteoporose e deficiência de vitaminas lipossolúveis.²

O primeiro fármaco a ser introduzido e aprovado foi o AUDC que alterou significativamente a história natural da doença. Desde há 20 anos, que dois de três doentes diagnosticados com CBP, tratados com AUDC, têm uma esperança de vida média igual à população em geral e apenas uma minoria irá desenvolver cirrose. Contudo, 30 a 40% dos doentes não têm uma resposta completa ao tratamento com AUDC e têm um maior risco de contínua progressão da lesão hepática, assim como, adquirir as complicações provenientes da mesma.¹⁴ Deste modo, é crucial a pesquisa de novos tratamentos para doentes refratários à terapêutica de primeira linha. Recentemente, o AOC também foi aprovado para casos particulares.

Posteriormente, irei abordar os diferentes tratamentos da CBP divididos em duas secções: terapêuticas aprovadas e terapêuticas em fase de estudo com base na *EASL Guidelines*.

3.1. TRATAMENTOS APROVADOS

3.1.1. ÁCIDO URSODESOXICÓLICO:

O AUDC foi o primeiro fármaco a ser aprovado como tratamento de 1ª linha na CBP pela *EASL* e *AASLD*. A eficácia do AUDC em fórmula oral tem sido amplamente estudada ao longo destes últimos 20 anos. Trata-se de um ácido biliar hidrofílico fisiologicamente presente na bÍlis do ser humano, em quantidade limitada, cerca de 1 a 3%. Quando ingerido, é maioritariamente absorvido no Íleon, onde alcança a circulação portal tendo como destino o fÍgado. Neste, é conjugado com a glicina e taurina e só assim, conseguirá competir com os ácidos biliares endógenos pelo mesmo transporte ativo. Por isso, alcança a circulação portal e posteriormente sofre reentrada no ciclo enterohepático. O AUDC que não absorvido é convertido em ácido litocólico pelas bactérias intestinais e eliminado nas fezes.

Existem pelo menos quatro mecanismos pelo qual o AUDC surte o seu efeito. Estes são: 1) citoproteção dos colangiócitos e hepatócitos dos efeitos tóxicos da acumulação de ácidos biliares e da lesão induzida pelas citocinas inflamatórias, através da estabilização das membranas plasmáticas, inibição da apoptose e reforço dos inibidores do stress

oxidativo; 2) estimulação da secreção dos ácidos biliares devido à ativação de vias de sinalização intracelulares que promovem a exocitose de vesículas e inserções transmembranares; 3) efeitos imunomodulador/anti-inflamatório por inibição da prostaglandina E2 e diminuição da expressão de *MHC* classe I e *MHC* classe II; e por fim, 4) aumento do índice hidrofílico dos ácidos biliares endógenos. Crê-se que este fármaco poderá ter envolvimento no tampão de bicarbonato biliar, aumentando a secreção de bicarbonato e reduzindo a acidificação da superfície apical das CEB e dos hepatócitos. Todos estes mecanismos mencionados provocarão efeitos benéficos na evolução da CBP.¹⁵

Estudos observacionais demonstraram que a redução da concentração plasmática da FA nos doentes sob tratamento com AUDC está associada a uma melhoria nas complicações clínicas que poderão surgir a curto/médio/longo prazo. Deste modo, o uso de AUDC está associado a uma melhoria na bioquímica hepática alterando drasticamente o prognóstico dos doentes. A diminuição da FA é acompanhada de uma diminuição da GGT, bilirrubina, AST e ALT. Existem múltiplos critérios propostos por vários estudos para avaliar a resposta ao AUDC. Estes são muito usados na prática clínica com os objetivos de prevenir possíveis complicações e selecionar quais os doentes que necessitarão de terapêutica adicional. Amplos estudos de coorte realizados em França e no Reino Unido mostraram que uma redução de 1,5 vezes o valor do limite superior do normal e uma concentração sérica de bilirrubina dentro dos parâmetros normais após um ano de tratamento com AUDC, são indicadores de uma sobrevivência notável a longo prazo e ajuda a selecionar os doentes que se encontram em menor risco da doença progredir.¹⁶

Além da grande influência deste fármaco na bioquímica hepática, tentou-se comprovar a sua influência ao nível da progressão histológica da CBP. Num ensaio clínico aleatório placebo-controlado com dupla ocultação com uma amostra de 103 doentes com CBP, apurou-se que o tratamento com AUDC diminui cinco vezes a taxa de progressão de estádios iniciais para estádios tardios da doença a nível histológico. No grupo a realizar AUDC aos 4 anos existe a probabilidade de 74% persistirem nos estádios histológicos iniciais da doença ao contrário do grupo placebo, onde somente 29% apresentavam um estadio histológico inicial.¹⁷

Está comprovado que o uso de AUDC prolonga significativamente a esperança média de vida livre de transplante. Entre 1995 e 2006 o número de transplantes hepáticos em doentes com CBP reduziu significativamente graças à introdução deste fármaco, assim como, a sobrevivência após os 10 primeiros anos em doentes com CBP não cirróticos é semelhante à população em geral.¹⁸ Posto isto, num estudo realizado recentemente com 4845 doentes com CBP, a sobrevivência geral livre de transplante foi de 90%, 78% e 66% aos 5, 10 e 15 anos respetivamente, quando tratados com AUDC na dose recomendada em

comparação com 79%, 59% e 32% aos 5, 10 e 15 anos respetivamente, em doentes não tratados.¹⁹

O tratamento com o AUDC é vitalício e seguro. É importante referir que, apesar de ter grande impacto na progressão da doença, este não alivia os sintomas característicos da mesma, nomeadamente o prurido e a fadiga, nem os sintomas associados a doenças autoimunes que possam acompanhar a CBP.²⁰ Este ácido biliar possui efeitos secundários mínimos quando administrado na dose diária recomendada, 13-15 mg/Kg/dia. A eficácia não está estabelecida para doses superiores. Foram registados como efeitos adversos, alterações do trato gastrointestinal (diarreia em 2 a 9% dos doentes²¹), dores de cabeça, aumento de 3kg em 12 meses e tonturas. Não existem dados que suportem a existência de teratogenicidade.

De acordo com a recomendação da *EASL*, o AUDC deve ser iniciado em todos os doentes com diagnóstico estabelecido de CBP, independentemente do nível de progressão da doença.⁹ Contudo, alguns doentes não toleram o AUDC ou então têm uma resposta sub-ótima ao mesmo. Atualmente, são estes doentes que preocupam os clínicos pois existem algumas características/condições que prevêm uma resposta inadequada ao tratamento e que nos podem ajudar a prever o prognóstico do doente nomeadamente: sexo masculino, idade precoce, presença sérica de ANA específicos de CBP, marcadores bioquímicos de fibrose, fígado duro e aumentado à palpação, ductopénia, hipertensão portal e cirrose hepática.

3.1.2. ÁCIDO OBETICÓLICO:

O AOC é um ácido hidrofóbico semi-sintético derivado do ácido chenodesoxicólico humano. É agonista seletivo do *FXR*, recetor nuclear abundantemente expresso em vários tipos de tecido: fígado, intestino, rins e glândulas suprarrenais. Deste modo, possui um papel de extrema importância na circulação enterohepática dos ácidos biliares.²² Ao contrário do AUDC, cuja ação é pós-transcricional, o AOC tem uma ação direta na regulação de diferentes genes implicados na síntese, transporte, secreção, absorção e desintoxicação dos ácidos biliares. Especificamente no fígado, reduz a síntese dos ácidos biliares através da sua atuação na hidroxilase *7 α* , reduz a conversão do colesterol em ácidos biliares através do *down-regulation* do citocromo P450 *7A1* e citocromo P81 e aumenta a expressão das bombas exportadoras de bilirrubina. Como o *FXR* encontra-se simultaneamente no íleon, as ações do AOC irão também repercutir-se neste segmento do trato gastrointestinal. Assim, ocorre a inibição do transportador dos ácidos biliares dependente do sódio, diminuindo absorção e entrada no ciclo enterohepático dos mesmos.

Posto isto, a principal função do AOC é reduzir o efeito colestático a fim de proteger os hepatócitos e os colangiócitos dos efeitos lesivos citotóxicos dos ácidos biliares.

Foi realizado um estudo por *Hirschfield et al* que pretendia avaliar a segurança e eficácia do AOC em doentes a realizar AUDC há pelo menos seis meses, com elevação persistente da FA sérica 1,5 vezes superior ao limite superior do valor normal. Os doentes foram separados aleatoriamente em 2 grupos diferentes, o primeiro em regime placebo e o segundo constituído por 3 parcelas correspondentes a três doses de AOC diferentes (10,25,50 mg). No segundo grupo, em todas as parcelas, constatou-se que houve uma redução significativa dos níveis séricos de FA em 24%, 25% e 21% nas parcelas de 10mg, 25mg e 50mg respetivamente, em comparação com uma redução de 3% nos doentes do primeiro grupo.²³ Concomitantemente, observou-se uma maior diminuição dos valores séricos da GGT, AST e ALT no segundo grupo comparativamente ao primeiro.

O tratamento com o ácido obeticólico está intimamente relacionado com uma maior incidência e exacerbação do prurido sendo este dose-dependente. Outros efeitos secundários embora reversíveis que podem surgir são: alterações das concentrações plasmáticas dos lípidos, nomeadamente uma diminuição da *HDL* e do colesterol total. Foi constatado que poderá ocorrer um ligeiro aumento simultâneo da *LDL* nas duas semanas após a introdução do fármaco, contudo, desconhece-se as implicações que este efeito poderá ter no risco cardiovascular a longo prazo.²⁴ Outros efeitos secundários comumente associados são: fadiga, cefaleia e alterações gastrointestinais.

Foi somente há um ano que este fármaco foi aprovado pela *FDA*. Esta aprovação teve como base o estudo *POISE, PBC OCA International Study of Efficacy*, o único ensaio clínico de AOC em fase III. Este estudo de carácter internacional, multicentral, randomizado e controlado foi realizado com dupla ocultação em doentes que não toleram ou têm uma resposta sub-ótima ao AUDC. Uma resposta inadequada ao AUDC caracteriza-se por uma concentração sérica de FA 1,67 vezes superior ao limite superior do normal e/ou um total de bilirrubina entre o limite superior do normal e duas vezes o seu valor. Neste estudo participaram cerca de 217 candidatos distribuídos aleatoriamente por 3 grupos: 1º placebo; 2º 10mg de AOC; ou 3º 5mg de AOC inicialmente, aumentando progressivamente a dose para os 10mg aos 6 meses de acordo com os efeitos secundários e a tolerabilidade. Concomitantemente os doentes realizam AUDC numa dose de 15 mg/Kg/dia exceto 7% dos doentes que era intolerante. O primeiro objetivo do estudo era tentar obter um valor inferior a 1,67 vezes o limite superior do normal da FA sérica com uma redução de pelo menos 15% em relação ao valor basal. Concluiu-se que a percentagem de redução da FA em relação aos valores basais foi de 39% no grupo de 10mg de AOC, 33% no grupo de 5mg titulado a 10mg de AOC vs. 5% no grupo placebo.

Para além disso, verificou-se uma diminuição das concentrações plasmáticas de bilirrubina, AST, ALT, GGT e marcadores inflamatórios em ambos os grupos a realizar AOC.²⁴

Por fim, a *EASL* com base no estudo *POISE*, recomenda ponderar o uso de AOC em combinação com AUDC nos doentes com resposta sub-ótima ao AUDC ou em monoterapia nos doentes intolerantes ao AUDC. Inicialmente numa dose de 5mg com posterior titulação para os 10 mg aos 6 meses de acordo com a tolerabilidade.⁹

3.1.3. TRANSPLANTE HEPÁTICO:

A CBP corresponde a 9% de todos os transplantes hepáticos por cirrose, sendo a 3ª causa mais frequente de necessidade de transplante. Nos últimos 20 anos, apesar do número total de transplantes hepáticos ter aumentado, o número correspondente aos efetuados por CBP tem vindo a diminuir. A hipótese mais provável para esta descida recai sobre a introdução do AUDC como terapêutica de primeira linha, cujos efeitos benéficos são claros quando utilizados nos estádios iniciais da doença.

Trata-se do único tratamento curativo definitivo, contudo, a recorrência pode ocorrer. Está estimado que 10% a 40% dos doentes desenvolve alterações clínicas, bioquímicas e histológicas consistentes com CBP depois de efetuar o transplante de fígado ortóptico.²⁵ O diagnóstico de recorrência é realizado quando os seguintes critérios estão presentes: 1) transplantação devido a CBP; 2) positividade para AMA; e, 3) Biópsia do enxerto com histologia compatível. Contudo, a presença de AMA unicamente não faz diagnóstico visto que, a maior parte dos doentes após realizarem transplante hepático, continuam com títulos séricos positivos deste autoanticorpo. A presença concomitante de elevação da FA pós-transplante poderá advir de outras etiologias incluindo rejeição aguda, rejeição crónica, infeção viral, toxicidade medicamentosa, patologia dos ductos biliares e ainda patologia vascular da artéria ou veia hepática.³ Deste modo, é crucial realizar uma biópsia hepática para garantir a presença de uma CBP recorrente e evitar falsos diagnósticos. Alguns sintomas da CBP poderão permanecer após o transplante, principalmente a fadiga, que não é indicação só por si para transplante.

Em suma, segundo as recomendações da *EASL*, as indicações para transplante hepático são três: complicações de cirrose hepática (ascite refratária, peritonite bacteriana espontânea recorrente, hemorragia recorrente de varizes esofágicas, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal tipo I e carcinoma hepatocelular), presença de indicadores de doença grave como a bilirrubina >3mg/dl e *MELD*>15 e por último, prurido severo refratário à terapêutica médica. O tratamento com AUDC é seguro e pode melhorar a

bioquímica hepática nos casos de recorrência da CBP, no entanto, carece de evidência para se tornar uma recomendação absoluta.⁹

3.2. TRATAMENTOS EM ESTUDO:

A necessidade de novas opções de tratamento na CBP é largamente reconhecida. Por isso, neste momento encontram-se a decorrer investigações em diferentes vertentes. Alguns exemplos são mencionados a posteriori.

3.2.1. FIBRATOS:

Os fibratos poderão trazer grandes benefícios aos doentes que têm uma resposta sub-ótima ou que não toleram AUDC. São fármacos que aguardam aprovação para serem usados no tratamento da CBP e segundo a EASL, não podem transmitir qualquer recomendação visto que os resultados de um ensaio clínico randomizado em fase III em combinação com o AUDC ainda não foram publicados.⁹

Nos hepatócitos, mais especificamente nas membranas celulares apical e basolateral, existem transportadores hepáticos implicados na formação e secreção dos ácidos biliares. Para que a regulação destes transportadores ocorra de forma eficaz, é necessário a existência de recetores nucleares. Foi em 1990 que descobriram os PPARs. Os fibratos vão atuar nestes recetores que são responsáveis pela manutenção da homeostasia do colesterol, lípidos e ácidos biliares.²⁶ O exato mecanismo de ação dos fibratos ainda não é bem conhecido, no entanto, existem várias hipóteses. Ao ativar os PPARs, ocorre ativação de diferentes mecanismos: 1) diminuição da expressão de citocinas inflamatórias e produção de autoanticorpos através da inibição da activação de *NF-k-B*; 2) promove a expressão de *MDR3* e induz a produção de fosfolípidos biliares que diminuem a toxicidade dos ácidos biliares e torna-os mais hidrofílicos; 3) diminuição da produção de óxido nítrico; e, 4) diminuição da quantidade de ácidos biliares disponíveis através da supressão do citocromo P7a1 e citocromo P27a1.²⁷

Os fibratos melhoram substancialmente a bioquímica hepática, especialmente os níveis séricos de FA. No entanto, a sua influência na sobrevivência encontra-se ainda por demonstrar visto que o uso destes fármacos está limitado a pequenos grupos de doentes com um *follow up* ainda mais limitado.⁹ Uma meta-análise baseada em seis ensaios clínicos aleatórios de longo termo de aproximadamente 80 doentes, concluiu que a terapêutica combinada de AUDC e fenofibrato é mais potente do que realizar AUDC em monoterapia. Nestes estudos houve uma significativa redução da FA e da GGT²⁸. No que

diz respeito à progressão histológica existem contradições, sendo que há investigadores que apoiam a deterioração histológica e outros que referem uma melhoria.

Existem algumas dúvidas sobre o efeito hepatotóxico dos fibratos. Estes em altas doses inibem várias enzimas do citocromo p que controlam a farmacocinética dos anti-inflamatórios não esteróides, por isso, não devem de ser administrados simultaneamente. Quando são administrados em doses terapêuticas, ocorre um aumento da síntese hepática de transaminases provocando um aumento sérico tanto da ALT como da AST. Outros efeitos adversos relatados são: nefrotoxicidade por aumento dos níveis séricos de creatinina, dores musculoesqueléticas (mais marcantes com uso de bezafibrato) e refluxo gastroesofágico.²⁹

3.2.2. BUDENOSIDA:

A budenosida é um corticosteróide sintético metabolizado primariamente no fígado. Este efeito de primeira passagem faz com que este fármaco tenha menos efeitos adversos sistémicos, pois reduz cerca de 90% a exposição ao fármaco, sobrepondo-se aos restantes corticosteróides. Foi inicialmente usado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e só em 1999 realizou-se o primeiro ensaio clínico controlado em doentes com CBP.

Alguns doentes com CBP encontram-se em estadios histológicos muito avançados nomeadamente, estadio IV e cirrose hepática. Nestes, os efeitos adversos são muito mais pronunciados do que nos doentes em estadios precoces da CBP e simultaneamente, possuem um risco de trombose venosa portal muito superior. Por isso, neste grupo específico o uso de budenosida está contraindicado. Esta indicação justifica-se pelo fenómeno de primeira passagem pelo fígado que, em doentes cirróticos ou com hipertensão portal, a farmacocinética deste fármaco encontra-se aumentada originando efeitos deletérios para o organismo.³⁰

São vários os mecanismos de ação inerentes à budenosida. Grande parte dos efeitos benéficos deste fármaco incidem sobre a atividade inflamatória presente na patogénese da CBP. Deste modo, ocorre supressão da transcrição de genes pró-inflamatórios como a IL-12, IL-1, TNF α e IFN γ , inibição das células dendríticas e consequente diminuição dos linfócitos B circulantes e produção de autoanticorpos. Outro dos efeitos deste fármaco passa pela desativação dos linfócitos T atenuando a produção de citocinas por estes.³¹ Num estudo realizado em células hepáticas humanas verificou-se que a budenosida aumentava a expressão do gene AE2 responsável pela bomba transportadora de bicarbonato/cloro. Assim, ocorre um aumento da concentração de bicarbonato tornando o pH do meio mais alcalino e revertendo os efeitos tóxicos na árvore biliar dos ácidos biliares hidrofóbicos.²⁷

Foram realizados ensaios clínicos aleatórios em doentes que se encontravam nos estadios I a III de fibrose. Foi administrada uma dose de budenosida entre 6 a 9 mg/Kg/dia em combinação com AUDC durante 2 anos. Foi demonstrada uma diminuição da FA e os achados histológicos revelaram resultados positivos.³² Contudo, noutro estudo demonstrou-se que a alteração da concentração sérica da FA era mínima, não justificando uma boa relação risco/benefício tendo em conta os possíveis efeitos secundários. Neste grupo de doentes está documentada grande perda de densidade óssea. É importante referir que neste ensaio clínico não ocorreu uma seleção prévia dos doentes havendo doentes em diferentes estadios, desde os mais precoces aos mais avançados.⁹

O uso da budenosida como opção terapêutica na CBP tem sido alvo de debate muito por causa dos efeitos secundários associados e evidência limitada.

3.2.3. BIOLÓGICOS E FUTURAS DIREÇÕES:

Dada a natureza inflamatória da CBP foram propostos fármacos biológicos que têm como objetivo impedir que a lesão mediada pela resposta imunitária inata e adaptativa ocorra. Deste modo, a progressão da lesão hepática seria impedida e a ductopénia evitada. O rituximab, anticorpo monoclonal quimérico, foi um dos fármacos estudados. Este tem como alvo o recetor CD20 que se encontra na superfície dos linfócitos B, destruindo-os e diminuindo posteriormente a produção de anticorpos. No entanto, constatou-se que este fármaco apresenta valor limitado e pouca eficácia. Outro biológico estudado foi o ustekinumab, inibidor das citocinas inflamatórias IL-12 e IL-23. Estas são fundamentais na patogénese da CBP, pois apoiam as ações inflamatórias dos linfócitos TH1/TH17, lesivas para os colangiócitos. Num ensaio clínico multicentral e sem ocultação, 20 doentes com resposta sub-ótima ao AUDC foram selecionados para realizar terapêutica com ustekinumab. Ao fim de 6 meses, verificou-se uma diminuição modesta dos valores da FA.³³ Quer o rituximab, quer o ustekinumab, não se encontram aprovados para o tratamento da CBP.

A raridade da CBP e a sua longa história natural são limitações ao desenvolvimento de novas terapêuticas, pois os resultados dos ensaios clínicos são baseados num número reduzido de doentes, seguidos por curtos períodos de tempo. Opções terapêuticas como fármacos antifibróticos e transplante de células estaminais mesenquimatosas são alvo de grande interesse.

Em suma, depois de 30 anos com AUDC como única opção terapêutica, várias opções foram descobertas graças a um maior conhecimento da patogénese da CBP. Assim, múltiplas abordagens terapêuticas encontram-se de momento em estudo com vista a

melhorar as alternativas aos doentes cuja terapêutica *standard* não alcança uma resposta ótima.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A CBP é uma patologia cuja incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas afetando maioritariamente mulheres de todo o mundo. No entanto, permanece a incerteza sobre a sua etiologia. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos foram identificados como fatores de risco para o surgimento desta doença hepática colestática. Deste modo, existe significativa limitação médica no que consta à prevenção.

A introdução do AUDC provocou uma mudança significativa no prognóstico da CBP, aumentando a qualidade de vida dos doentes e a sobrevivência livre de transplante. Contudo, considerável percentagem de doentes possui uma resposta sub-ótima ao fármaco ou são intolerantes. Grandes avanços foram realizados nos últimos anos com intuito de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos patogénicos da CBP, a fim de encontrar outras formas mais eficazes de abordar esta percentagem de doentes. Foi em 2016 que o AOC foi aprovado conferindo esperança, não só aos doentes mas também aos clínicos, que anseiam por abordar e fornecer os melhores cuidados.

Em suma, com esta revisão teórica pretendi elucidar sobre os diferentes tratamentos da CBP, uma doença silenciosa que pode trazer consequências graves aos doentes. Por isso, realizar um diagnóstico precoce e abordar o doente de forma correcta, são as principais considerações a ter como bons praticantes de Medicina.

5. AGRADECIMENTOS:

À Professora Doutora Helena Cortez-Pinto, pela sua recetividade e orientações essenciais para a execução deste trabalho.

Ao meu irmão e ao Marcelo pela presença e apoio constante.

À Catarina, Sofia, Jéssica e Patrícia, pela amizade, companheirismo e ajuda constante ao longo do curso.

Ao meu pai, a minha maior motivação todos os dias.

À minha mãe, que tem CBP e é a fonte de inspiração para o meu trabalho e para a minha entrada em Medicina.

6. BIBLIOGRAFIA:

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. (2015) Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology 39: 57-59.

2. Jhaveri M, Kowdley KV. (2017) New developments in the treatment of primary iliary cholangitis – role of obeticholic acid. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 13:1053-1060.
3. Purohit T, Cappell MS. (2015) Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World Journal of Hepatology* 7(7): 926-941.
4. Corrigan M, Hirschfield GM. (2015) Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Digestive Diseases* 33(2):102-108.
5. Gonçalves LA, Pedro A. (2014/2015) Cirrose Biliar Primária – Forma Invulgar de Apresentação. Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina de Lisboa.
6. Harada K, Nakanuma Y. (2016) Molecular mechanisms of chlangiopathy in primary biliary cirrhosis. *The Japanese Society for Clinical Molecular Morphology* 39: 55-61.
7. Prince, MI., Chetwynd A. (2004) Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 53:865–870.
8. Uddenfeld P., Danielsson A. (2000) Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *Journal of Internal Medicine* 248: 292-298.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; vol.67, 145-172.
10. Kouroumalis E, Notas G. (2006) Pathogenesis of primary biliary cirrhosis: A unifying model. *World Journal of Gastroenterology* 12: 2320-2327.
11. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. (2010) Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 139:1481-1496.
12. Jones D. (2007) Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Gut* 56:1615-1624.
13. Maillette de Buy Wenninger L, Beuers U. (2010) Bile salts and Cholestasis. *Digestive Liver Diseases* 42: 409-418
14. Parés A, Caballéria L, Rodés J. (2006) Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 130:715–720.
15. Poupon R. (2012) Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clinical Researches of Hepatology Gastroenterology* 36:S3–S12.
16. Papastergiou V, Tsochatzis E, Rodriquez-Peralvarez M, Thalassinos E, Pieri G, Manousou P, Germani G, Rigamonti C, Arvaniti V, Karatapanis S, Burroughs A. (2013)

Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 38: 1354–1364.

17. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. (2000) The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 32:1196–1199.

18. Lee J, Belanger A, Doucette JT, et al. (2007) Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5:1313–1315

19. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. (2014) Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate endpoints of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 147:1338–1349.

20. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. (2016) The management of autoimmunity in patients with cholestatic liver diseases. *Expert Reviews Gastroenterology Hepatology* 10:73–91.

21. Hempflin W, Dilger K, Beuers U. (2003) Systematic Review: Ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Alimentary, Pharmacology and Therapeutics* 18:963-972.

22. Lindor KD. (2011) Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis. *Current Opinion in Gastroenterology* 27:285–288.

23. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. (2015) Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 148: 751-761.

24. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. (2016) A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine* 375(7):631–643.

25. Schreiber I, Regev A. (2006) Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation – the disease and its management. *Medscape General Medicine* 8(2):30.

26. Ghonem N, Assis D, Boyer J. (2015) On fibrates and cholestasis: A review. *Hepatology* 62: 635-642.

27. Ahmad A, Tabibian J, Carey E, Lindor K. (2016) Emerging drugs for the treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Expert opinion on Emerging Drugs* 21:1, 39-56.

28. Zhang Y, Li S, Guo C et al. (2015) Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely

to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Desing Development and Therapy* 9:2757–2766.

29. Patel A, Seetharam A. (2016) Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 1-8.

30. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Budenoside in early and late stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 118:695-709.

31. Baschant U, Tuckermann J. (2010) The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 120:69–75.

32. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. (1999) Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 117: 918-925.

33. Floreani A, Mangini C. (2016) Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *European Journal of Internal Medicine*.